

ANNÉE 1972

N°

32

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

BACRY Jacques

né le 29 Juin 1941, à Alger (Algérie).

Présentée et soutenue publiquement le

ÉTUDE CLINIQUE D'UN NOUVEAU TRANQUILLISANT : LE BRONAZEPAM (RO 05-3350). (A propos de 20 observations).

Président : Mr. BOUVIER, Professeur

DUPUYTREN - COPY

9, Rue Dupuytren
PARIS (6°)

1972

THESE

INCIDENT EN MEDICINE

(Opus 485)

CHERY JACQUES

DE LA FACULTE DE MEDECINE

DE LA FACULTE DE MEDECINE

ETUDE CLINIQUE D'UN NOUVEAU TRANQUILLISANT :

LE BROMAZEPAM (NO 05-3320)

(A propos de 20 observations)

Président : M. BOUVIER, Professeur



DUPUYREUX - COPY

2, rue Dujardin

PARIS (6)

1972

A LA MEMOIRE DE MON PERE,

*qui aurait tellement voulu être là,
ce jour.*

A MA MERE,

pour son amour et son dévouement.

A MES FRERES ET SOEURS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur BOUVIER

Professeur agrégé

Médecin des Hôpitaux

Qui a bien voulu présider ce jury,
avec sa gentillesse bien connue,
au Centre Hospitalier de Bicêtre.

Permettez-moi de vous exprimer,
Monsieur, mon profond respect.

A Monsieur le Professeur PLUVINAGE

Professeur agrégé

Médecin des Hôpitaux

*Qui nous a inspiré ce sujet et permis
de le réaliser.*

*Je vous remercie de votre gentillesse
et de l'enseignement recueilli dans
votre Service.*

*Veuillez recevoir, Monsieur, l'expres-
sion de mon profond respect et de
toute ma gratitude.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547103_0038

A Monsieur le Professeur LEREBoullet

*Professeur agrégé
Médecin honoraire des Hôpitaux*

*Qui nous a reçu dans son Service et
nous a inculqué les grands principes
de la Médecine ;*

Avec notre profond respect.

A TOUTE L'EQUIPE SOIGNANTE DU SERVICE DE PSYCHIATRIE
DU CENTRE HOSPITALIER DE BICÊTRE ,

Qui nous a beaucoup aidé à la réalisation de notre travail, et que nous remercions particulièrement.

A MES AMIS.

ETUDE CLINIQUE D'UN NOUVEAU TRANQUILLISANT :

LE BRONAZEPAM (RO 05-3350)

(A PROPOS DE 20 OBSERVATIONS).

PLAN D E T A I L L E

- INTRODUCTION.

- PREMIERE PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE.

I- Introduction.

II- Expérimentation animale.

1°- Pharmacologie

2°- Tolérance.

III- Premiers essais cliniques.

1°- Examens pharmacocinétiques.

2°- Données cliniques.

- DEUXIEME PARTIE : ETUDE CLINIQUE A PROPOS DE 20 OBSERVATIONS PERSONNELLES.

I- Méthodologie.

1°- Bases de notre travail.

a)- Nombre et durée des essais.

b)- Indication symptomatique.

c)- Indication syndromique.

d)- Répartition des sexes et des âges.

2°- Conditions de prescription.

a)- Présentation du produit.

b)- Posologie et mode d'administration.

c)- Associations thérapeutiques.

3°- Codification des observations et des résultats.

II- Observations et résultats.

- 1°- Observations résumées.*
- 2°- Résultats globaux.*
- 3°- Résultats analytiques.*

III- Synthèse et discussion.

- 1°- Résultats globaux.*
- 2°- Durée du traitement.*
- 3°- Posologie.*
- 4°- Tolérance et effets secondaires.*
- 5°- Les contrôles biologiques.*
- 6°- Efficacité sur les syndromes.*
- 7°- Efficacité sur les symptômes.*
- 8°- Association aux autres thérapeutiques.*
- 9°- Problème psychothérapique.*
- 10°- Indications.*

- CONCLUSIONS.

- BIBLIOGRAPHIE.

I N T R O D U C T I O N

Depuis une dizaine d'années, avec la famille chimique des benzodiazépines, le thérapeute dispose d'une série de médicaments psychotropes, ayant un tropisme électif sur l'anxiété.

Ces médicaments sont appelés tranquillisants, car, par leurs effets privilégiés sur l'émotivité et l'anxiété, les malades réagissent moins brutalement aux stress de la vie active, et parfois difficile, actuelle.

Plusieurs dérivés des benzodiazépines ont fourni, soit des anxiolytiques, soit des hypnotiques.

Nous avons eu une nouvelle molécule, le RO 05-3350, Bronazépam⁺, à expérimenter en clinique.

Notre but est de rechercher le tropisme particulier de ce médicament et ce qui en fera son originalité dans l'éventail, grandissant de façon vertigineuse, des substances psychotropes.

Nous avons expérimenté ce nouveau produit avec curiosité, intérêt, mais sans préjuger de son efficacité.

Notre travail s'est effectué en trois parties :

- Expérimentation animale.
- Etude clinique à propos de 20 observations.
- Conclusions.

N.B. - Nous nous sommes inspiré du travail remarquable de MARCEAU (Thèse du 8 Février 1971, Clermont-Ferrand (21) : Essais cliniques d'une nouvelle benzodiazépine) pour l'élaboration de notre plan d'étude.

(+) Laboratoire ROCHE, Service Département Recherche, qui nous a communiqué le protocole expérimental, et que nous remercions.

P R E M I E R E P A R T I E

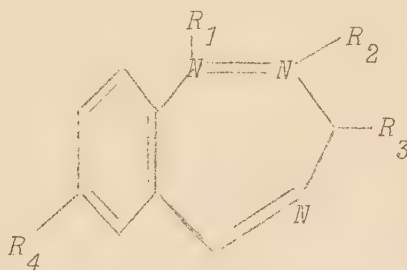
ETUDE EXPERIMENTALE

I -- INTRODUCTION

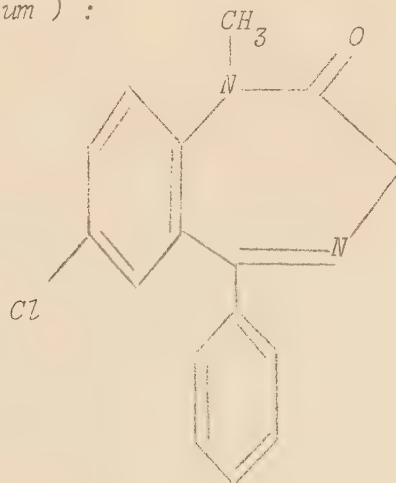
Le RO 05-3350, substance incolore, cristalline, insoluble dans l'eau, est un dérivé de la benzodiazépine, dont les principaux représentants sont actuellement :

- le Chlordiazépoxyde (Librium⁺),
- le Diazépam (Valium⁺),
- le Médazépam (Nobrium⁺),
- l'Oxazépam (Séresta⁺),
- le Nitrazépam (Mogadon⁺),
- le Chlorazépate (Tranxène⁺).

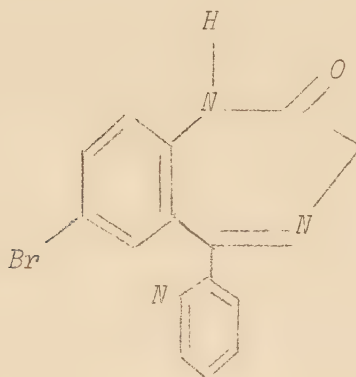
La formule chimique de base est la suivante :



Formule de Diazépam (Valium⁺) :



Formule du Bronazépam (RO 05-3350) :



En expérimentation animale, le RO 05-3350 exerce, chez diverses espèces animales, une action myorelaxante, sédatrice et anticonvulsivante.

Chez la Souris et le Chat, ces actions sont obtenues avec des doses moindres de RO 05-3350, par comparaison avec le chlórdiazépoxide et le diazépam.

II - EXPERIMENTATION ANIMALE

A/ - P h a r m a c o l o g i e

1)- Etude de l'action myorelaxante.

a)- Grille inclinée.

L'action myorelaxante est mesurée chez la Souris en établissant la dose qui fait tomber 50 % des animaux d'une grille inclinée à 30°. Nommé PD 50, ce chiffre est de 30 mg/kg per os pour le RO 05-3350. Avec le chlordiazépoxyde, la même action s'obtient avec 100 mg/kg per os.

b)- Bâton tournant.

Une autre méthode permet d'apprécier la même action sur le temps de maintien des groupes de 6 souris de 19-21 g sur un bâton tournant lentement sur son axe. On cherche à nouveau la dose qui fait tomber 50 % des animaux du bâton en rotation, dose appelée dose de maintien 50 (DM 50). La DM 50 est de 2,5 mg/kg p.o. pour le RO 05-3350 (0,5 mg/kg s.c. pour la solution injectable). Pour le chlordiazépoxyde et le diazépam, cette DM 50 est respectivement de 30 et 4 mg/kg per os.

c)- Etudes chez le Chat éveillé.

En tenant le chat par la peau du cou, on peut apprécier la flaccidité des muscles de l'arrière-train. Cette flaccidité est apparente à partir de 0,2 mg/kg de RO 05-3350 per os, contre 2 mg/kg per os avec le chlordiazépoxyde. Cette expérience fut effectuée avec 3 chats par dose.

2)- Action anticonvulsivante.

L'action anticonvulsivante est déterminée à l'aide de l'épreuve de l'électrochoc, suivant la méthode de Swinyard. L'activité déployée contre l'électrochoc maximal est prise comme indice de l'efficacité en cas de grand mal, l'effet vis-à-vis du choc minimal, comme indice de l'action lors de crises psychomotrices. Contre les attaques de petit mal, les préparations efficaces font preuve d'un antagonisme à l'égard des convulsions déclenchées par le métrazol.

a)- Epreuve de l'électrochoc (ES).

Le seuil électrique est mesuré chez la souris en appliquant sur la cornée de l'animal une stimulation électrique de 5,5 m.A. jusqu'à un maximum de 400 volts pendant 0,2 seconde. On appelle DE_{50} minimale la dose qui protège la moitié des animaux contre les convulsions liminaires.

L'ES maximal s'obtient de façon analogue. L'intensité du courant est de 10 m.A. cette fois. La ED_{50} maximale correspond à la dose d'une préparation qui empêche un étirement du train postérieur chez 50 % des animaux.

Préparation	Dose efficace 50	
	Choc maximum	Choc minimum
Ro 05-3350	4 mg/kg p.o.	12 mg/kg p.o.
Ro 05-3350 (solution injectable)	5 mg/kg s.c.	1,5 mg/kg s.c.
Chlordiazépoxide	13 mg/kg p.o.	65 mg/kg p.o.
Diazépam	10 mg/kg p.o.	25 mg/kg p.o.

b)- Antagonisme des convulsions dues au métrazol.

Le test antimétrazol s'exécute après administration i-p. de métrazol, selon EVERETT & RICHARDS, et après injection i.v. de cette substance, selon ORLOFF, WILLIAMS et PFEIFFER (Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 70, 254-257, 1959).

Suivant la méthode EVERETT & RICHARDS, la DE 50 est la dose qui empêche les convulsions et la mort de 50 % des souris testées, après administration *i.p.* de 125 mg/kg de pentylènetétrazol. En *i.v.*, des souris femelles de 19-21 g reçoivent une solution de métrazol à 0,5 %.

Préparation	Antagonisme à l'égard du Métrazol	
	Méthode <i>i.p.</i> DE ₅₀ en mg/kg	Méthode <i>i.v.</i> AMR _{2.0} en mg/kg
Ro 05-3350	0,81 p.o.	0,6 p.o.
Ro 05-3350 (solution injectable)	--	0,4 s.c.
Chlordiazépoxyde	18 p.o.	15 p.o.
Diazépam	--	1,5 p.o.

Comme le montre le tableau ci-dessus, le Ro 05-3350 a une action anticonvulsivante plus prononcée que le chlordiazépoxyde dans tous les protocoles expérimentaux.

3)- Action anti-strychnine.

Un net antagonisme de la strychnine est un signe d'impact médullaire majeur des myorelaxants. Par dose efficace 50 de l'action anti-strychnine, on désigne la dose qui empêche, chez la moitié des animaux, l'apparition des convulsions après application intraveineuse de strychnine. Lors d'administration buccale, elle est de 50 mg/kg pour Ro 05-3350 contre 87 mg/kg pour le chlordiazépoxyde.

Dans la modification, mentionnée ci-dessus, de la méthode d'ORLOFF, WILLIAMS et PFEIFFER, où à la place de métrazol on injecte *i.v.* une solution de strychnine à 0,5 % et où l'on prend pour dose équieffective l'Anti-Strychnine-Ratio 1,3 (ASR 1,3), l'ASR 1,3 atteint 4 mg/kg p.o. pour Ro 05-3350, 20 mg/kg p.o. pour le chlordiazépoxyde et 4 mg/kg p.o. pour le diazépam.

4)- Effet de domestication chez la souris.

Des souris batailleuses sont mises en état d'excitation par stimulation électrique au moyen d'un grillage en fil de fer. Une dose de 10 mg/kg de Ro 05-3350 par voie buccale suffit à entraîner un effet de domestication à 100 % chez la moitié des animaux. Pour obtenir le même effet avec du chlordiazéporide, il faut 40 mg/kg. L'expérience se déroule avec 6 souris par dose.

5)- "Non-discriminated-Avoidance".

a)- Chez le rat.

Dans une cage équipée de deux leviers, on entraîne des rats à peser sur le levier A (avoidance lever) pour éviter une décharge électrique. Si les animaux n'actionnent ce levier pas plus de 40 secondes, ils reçoivent par le grillage inférieur une secousse électrique. En manipulant le levier B (escape lever), les animaux peuvent interrompre instantanément pour 5 secondes une décharge électrique. Si les rats omettent d'éviter le choc en appuyant sur le levier A, le choc suivant survient au bout de 20 secondes. Un rat entraîné arrive à éviter plus de 90 % des chocs en actionnant le levier A 3 fois par minute en moyenne. L'expérience de conditionnement dure 5-7 heures, une fois par semaine.

Après administration de médicaments stimulants, les animaux actionnent le levier A plus souvent. Avec des doses moyennes de sédatifs, le levier est moins fréquemment manipulé et les animaux reçoivent plus souvent des décharges électriques. Après de fortes doses de sédatifs, les animaux ne sont même plus capables d'appuyer sur le levier B quand ils viennent de recevoir une décharge électrique.

L'action des sédatifs est établie en recherchant les valeurs suivantes :

a)- "Avoidance Rate Decrease M.E.D." (dose efficace minimale).

Il s'agit de la dose d'une préparation qui abaisse la fréquence des réactions d'évitement (actionnement du levier A) à 88 % de la valeur prémédicamenteuse.

b)- "Shock Rate Increase M.E.D."

C'est la dose minimale qui porte le nombre prémédicamenteux de décharges à 4 par heure.

c)- "Escape Failure M.E.D."

Ceci correspond à la dose qui empêche le rat d'interrompre la décharge en cours en appuyant sur le levier B. Il faut tenir compte ici de facteurs psychiques autant que physiques.

d)- "Dose Range Ratio".

Le domaine de la dose efficace d'une préparation s'appelle "Dose Range Ratio". Pour chaque animal, c'est le quotient de l'Escape Failure M.E.D. sur le Shock Rate Increase M.E.D.. La moyenne de tous ces quotients donne la Dose Range Ratio.

Substance	Mode d'administration	Nbre de rats	Avoidance Rate Decrease M.E.D. mg/kg	Shock Rate Increase M.E.D. mg/kg	Escape Failure M.E.D. mg/kg	Dose Range Ratio
Ro 05-3350	i.p.	3	1,7	1,1	5,6	6,2
Chlordiazépoxyde	i.p.	5	13	4,2	18	3,8

Comme le montre ce tableau, le Ro 05-3350 est plus efficace que le chlordiazépoxyde. De même, la dose efficace Range Ratio est plus large qu'avec le chlordiazépoxyde.

A faibles doses déjà, le Ro 05-3350 abaisse la fréquence des réactions d'évitement, alors qu'il faut des doses beaucoup plus élevées pour empêcher l'interruption par les rats des décharges en cours.

b)- Chez les petits singes Saiani.

Les réflexes conditionnés sont étudiés de la même façon chez le petit

singe Saïamiri. Une dose de 0,05 à 2,0 mg/kg p.o. de Ro 05-3350 stimule les animaux tandis qu'à plus fortes doses (2,5 à 8,0 mg/kg p.o.) apparaît de la sédation.

c) Action réciproque de divers médicaments sur la "Non-discriminated Avoidance" chez le rat.

L'expérience recourt à des rats albinos de 300 g. Chaque série utilise 3-5 rats, le test se faisant aussi bien avec le médicament seul qu'avec administration simultanée de Ro 05-3350. Le protocole expérimental est calqué sur celui déjà décrit au chapitre 5 a).

La première partie de l'expérience se propose d'établir si les substances examinées possèdent une propriété stimulante ou dépressive. Les expressions "stimulation et dépression" désignent ici l'augmentation ou la diminution des réactions des rats (actionnement du levier A). Voici les médicaments employés : 0,25 mg/kg de D-amphétamine i.p. ; 4,0 mg/kg de cocaïne s.c. ; 0,2 mg/kg de tétrabénazine s.c.. Les doses indiquées pour l'amphétamine, la cocaïne et la tétrabénazine sont inactives, car avec elles on ne remarque pas d'influence sur les réflexes conditionnés.

La deuxième partie de l'expérience se déroule de la manière suivante. Les rats sont testés tout d'abord pendant 30 minutes sans médicament (control period). Puis, les animaux reçoivent des injections de Ro 05-3350. Ensuite, leurs réflexes sont enregistrés pendant 15 minutes, une, deux ou quatre heures. Enfin, les doses inactives, déjà mentionnées, d'amphétamine, de cocaïne ou de tétrabénazine sont administrées aux animaux. On note leur influence sur les réactions des animaux pendant 5 heures.

Chaque animal est soumis une fois par semaine au test pendant 3-4 semaines successives. Après une série d'expériences-médicament, chaque rat est encore examiné sans médicament 5 heures chaque semaine, pour s'assurer de la fidélité de la méthode.

Associé à la tétrabénazine ou à l'amphétamine, le Ro 05-3350 a un effet légèrement stimulant. Son effet est fortement stimulant en association avec la cocaïne.

6)- Effet de domestication chez le singe Cynomolgus
(singe à tête de mort).

Dans ces expériences, on observe l'activité de ces singes à travers une fenêtre spéciale pour qu'ils ne soient pas troublés par la présence humaine.

L'agressivité des petits singes à tête de mort, normalement méchants, est estimée à l'aide d'une Rating-Scale. Quand les animaux sont spontanément agressifs, qu'ils montrent les dents, qu'ils veulent s'emparer du gant de l'expérimentateur, par exemple, ils reçoivent l'appréciation 2. Lorsqu'il est nécessaire de les provoquer tout d'abord, on leur donne la note 1.

Un effet de domestication s'obtient lorsqu'il y a simultanément réduction minimale de l'activité et diminution maximale de l'agressivité. Cet effet peut s'exprimer par le rapport agressivité/activité.

Ce protocole expérimental montre que 1 mg/kg de Ro 05-3350 p.o. atténue déjà sensiblement l'agressivité, alors que l'action sédatrice sur l'activité motrice reste encore très faible.

Le rapport défini ci-dessus est de 0,16 pour 1 mg/kg p.o. de Ro 05-3350 alors qu'il est de 0,3 pour 1 mg/kg p.o. de chlordiazépoxide. En ce qui concerne l'activité seule, jusqu'à 2,5 mg/kg, le Ro 05-3350 entraîne une hyperactivité.

7)- Action sur la pression sanguine.

a)- Dans ce protocole expérimental, des chiens anesthésiés au Nembutal reçoivent 4 ou 10 mg/kg i.v. de Ro 05-3350. On observe simultanément l'action de l'histamine, de la noradrénaline, de la sérotonine et de l'occlusion de la carotide sur la pression sanguine et sur la stimulation électrique de l'extrémité centrale du vague. Aux doses indiquées, le Ro 05-3350 n'exerce aucune influence sur la pression sanguine.

b)- Chez le rat anesthésié au chloralose, on enregistre périodiquement la réaction à l'administration i.v. de sérotonine, d'histamine, de noradrénaline et d'acétylcholine et l'on établit les valeurs standard. On

note la pression sanguine au niveau de l'artère fémorale; la contraction de la membrane nictitante et le spasme bronchique déclenché par la sérotonine.

Comme chez les chiens, on ne constate pas chez les chats de modification de ce paramètre dans ces expériences faisant appel au Ro 05-3350.

c)- Des rats en hypertension provoquée par la DOCA reçoivent 2 jours de suite 50 mg/kg/jour de Ro 05-3350 par voie buccale. Le premier jour seulement, les animaux présentent une légère sédation et sont un peu ataxiques. Le second jour, on note une faible diminution de la pression sanguine.

d)- Examen de la "potentialisation de la noradrénaline" sur le chat spinal.

On recherche l'influence du Ro 05-3350 sur les effets périphériques de la noradrénaline endogène et exogène sur le chat spinal (paramètre: la contraction de la membrane nictitante provoquée par une simple stimulation sympathique très intense).

L'expression quantitative de l'influence du Ro 05-3350 sur les effets de la noradrénaline - qu'il s'agisse d'une atténuation ou d'un renforcement - doit tenir compte de 2 critères :

a)- la dose avec laquelle un effet déterminé apparaît,

b)- l'intensité du renforcement ou de l'atténuation qui se manifeste avec une certaine dose.

Dose (mg/kg)	Influence sur les effets de la Na exogène (i.v.)		Influence sur les effets sympathiques (NA endogène)
	Pression sanguine	Membr. nictit.	
0,0001	3	Ø	-
0,0003	10		-
0,001	20-30		2
0,003	Ø		2
0,01	Ø		3
0,03	Ø		3-4
0,1	atténuation		Ø
0,3	"		Ø
1,0	"		-
3,0	"		-

Les chiffres du tableau correspondent au multiple du renforcement de l'effet de la noradrénaline.

Comme ce tableau le montre, dans cette expérience, le Ro 05-3350 a une action potentialisatrice de la noradrénaline déjà à doses étonnamment basses. On ne note pas de renforcement de l'action de cette hormone sur la membrane nictitante. L'effet synergique avec la noradrénaline endogène n'est qu'infime.

8)- Examens ECG.

Pendant les examens pharmacologiques, on procède à des enregistrements ECG chez le chien et le chat. Ces tracés ne révèlent rien d'anormal.

En ce qui concerne la fréquence cardiaque, elle reste inchangée chez le chien alors qu'elle baisse un peu chez le chat.

9)- Action sur le système autonome périphérique.

La stimulation électrique de l'extrémité périphérique du vague est suivie d'une chute de la pression sanguine et de bradycardie. L'administration de Ro 05-3350 n'entraîne qu'une atténuation passagère de cet effet chez le chien.

10)- Action sur la membrane nictitante du chat.

L'application de 10 mg/kg de Ro 05-3350 ne modifie pas le tonus basal de la membrane nictitante chez le chat. Provoquée par la stimulation pré-ganglionnaire du nerf cervical, la contraction de la membrane nictitante est moyennement affaiblie par l'administration de Ro 05-3350.

11)- Action sur la motilité intestinale.

Chez le chien, après vagotomie bilatérale, une dose de 5 mg/kg i.v. de Ro 05-3350 n'entraîne pas d'augmentation du spasme intestinal provoqué par la sérotonine.

12)- Action du Ro 05-3350 sur la rigidité de décérébration.

Chez les chats anesthésiés à l'éther, on procède à la ligature du tronc basilaire et des deux carotides. L'interruption de l'irrigation du cerveau entraîne une rigidité diffuse. Les spasmes de chaque extrémité, de la nuque et du dos sont évalués à l'aide d'un système de points, 0 équivalant à la myorelaxation totale et 3 à la rigidité complète. Les substances à examiner sont injectées i.v..

Le tableau suivant donne la comparaison de l'action myorelaxante du Ro 05-3350 et du chlordiazépoxide. Il indique en outre les doses des préparations qui entraînent chez le chat normal une myorelaxation.

Préparation	Chats normaux M.E.D. mg/kg o.o.	Chats avec rigidité de décérébration de 50 mg/kg i.v.	Rapport
Ro 05-3350	0,2	14	1 : 70
Chlordiazépoxide	2,0	34	1 : 17

Comme on peut le constater d'après le tableau, le Ro 05-3350 est plus actif que le chlordiazépoxide comme myorelaxant autant pour le chat intact que pour le chat décérébré.

13)- Action sur la glycémie.

La glycémie est systématiquement dosée avec l'"Autotechnicon". Chez 5 rats, les prises de sang ont lieu 2, 4 et 6 h. après administration buccale de Ro 05-3350. Dans cette expérience et jusqu'à 100 mg/kg p.o., la préparation n'agit pas sur la glycémie.

14)- Action sur l'appétit.

On note la consommation de nourriture chez des rats qui, après une

injection s.c. de 50 mg/kg de Ro 05-3350, peuvent manger à satiété pendant 4 heures. Par comparaison avec un groupe témoin, il n'y a pas de modification de l'appétit.

15)- Action sur la sécrétion biliaire.

Sur des chiens cholécystectomisés, on recherche si un médicament agit sur la sécrétion biliaire. A raison de 4 mg/kg i.v., le Ro 05-3350 ne la modifie pas. A raison de 8 et 16 mg/kg i.v., il entraîne une baisse sensible du flux biliaire.

16)- Action sur les vomissements provoqués par l'apomorphine.

Le Ro 05-3350 est administré à raison d'une dose de 0,1 mg/kg p.o.. Au bout d'une heure, les chiens reçoivent 0,1 mg/kg s.c. de chlorhydrate d'apomorphine. La fréquence des vomissements est notée dans la demi-heure qui suit. Le Ro 05-3350 entraîne une diminution des vomissements de l'ordre de 24 %. Cet effet n'est pas significatif d'une action anti-émétisante.

17)- Action sur la toux.

L'action antitussive d'une préparation est examinée sur un chien porteur d'électrodes implantées dans la trachée. Par stimulation électrique, on déclenche une toux irritative. A raison de 8 mg/kg s.c., le Ro 05-3350 n'agit pas sur la toux irritative.

18)- Action hypnogène du Ro05-3350.

L'action potentialisatrice du Ro 05-3350 sur le chlorprothixène est recherchée en administrant à des souris 25 mg/kg de chlorprothixène (dose non hypnogène). Comme l'indique le tableau suivant, dans cette expérience, le Ro 05-3350 est nettement plus efficace que le chlordiazépoxide et le diazépam.

Dose hypnogène
DH₅₀ en mg/kg p. O.

Préparation	Ro 05-3350 seul	Chlorprothixène + Ro 05-3350
Ro 05-3350	> 500	2,15
Chlordiazépoxide	370	7,7
Diazépan	225	4,2

19)- Action préventive du choc après injection d'albumine.

Une injection de 2 ml de blanc d'oeuf provoque un choc chez des rats surrénalectomisés. La mort survient presque toujours en 4 heures.

L'action protectrice de la substance à examiner est recherchée par injection s.c., une heure avant administration d'albumine. L'efficacité est exprimée en pourcentage de survivants.

Préparation	Dose en mg/kg s.c.	Nombre de rats survivants	Pourcentage de survivants
Ro 05-3350	10,0	2/10	20 %
	20,0	3/10	30 %
	50,0	5/10	50 %
Acétate de cortisone	0,2	0/10	0 %
	0,5	3/10	30 %
	2,0	8/10	80 %
Chlordiazépoxide	5,0	0/29	0 %
	20,0	9/27	33 %
	50,0	0/10	0 %

A raison de 50 mg/kg s.c., le Ro 05-3350 exerce une action protectrice de 50 %.

On peut considérer inefficaces dans cette expérience les substances dont l'action protectrice n'est pas supérieure à 50 %.

B/ - T o l é r a n c e

1)- Toxicité aiguë.

Cette épreuve est faite sur la souris et le rat. Le tableau ci-dessous donne les DL₅₀.

Espèces	Mode d'administration	Temps d'observation	DL ₅₀ mg/kg
Souris	p.o.	3 jours	2350
	i.p.	3 jours	550
Rat	p.o.	5 jours	3050
	i.p.	5 jours	2300

2)- Toxicité subaiguë (chez le rat, 6 semaines).

Trois groupes de rats en croissance (4 mâles et 4 femelles par groupe) reçoivent pendant 6 semaines, incorporés à leur nourriture quotidienne, 10, 100 ou 1.000 mg/kg de Ro 05-3350. Ces doses sont bien tolérées dans l'ensemble.

Dans le groupe traité à raison de 1.000 mg/kg par jour, on note pendant toute l'expérience une forte coloration des urines en jaune, ce qui provient peut-être de l'excrétion de métabolites. De plus, les animaux de ce groupe se caractérisent par une baisse pondérale, par rapport aux témoins.

Avec 1.000 mg/kg, la plupart des rats perdent leurs poils. Ceux traités avec 100 mg/kg ne présentent aucune de ces modifications. Leur consommation de nourriture est normale. Tout au long de l'expérience, ont lieu des examens sanguins complets. Avec la plus forte dose, on observe une légère diminution, non significative, de l'hématocrite et de l'hémoglobine.

A la fin de l'expérience, les animaux sont sacrifiés et leurs organes soumis à un examen macroscopique et histologique. Chez les mâles, comme chez les femelles, qui reçoivent 100 mg/kg de Ro 05-3350, le foie est augmenté de volume.

Le contenu gastro-intestinal est vert foncé. Mais les tests à la benzidine, destinés à dépister une hémorragie occulte, restent négatifs. Le contenu de l'intestin est également vert chez les animaux traités avec 100 mg/kg de Ro 05-3350. Ils ne présentent pourtant pas d'altération viscérale macroscopique. Il n'est pas exclu que cette coloration relève du catabolisme du médicament administré.

L'examen histologique révèle que les animaux ayant reçu 100 mg/kg de Ro 05-3350 se caractérisent par une surcharge graisseuse du foie.

3)- Toxicité chronique (chez le rat, 50 semaines).

20, 80 et 320 mg/kg/jour de Ro 05-3350 sont administrés per os à des groupes formés chacun de 25 rats et de 25 rattes. Il n'y a pas de différence quant à la mortalité entre le groupe témoin et les groupes traités.

Pendant les 4 premières semaines, on observe chez les animaux traités une hyperexcitabilité passagère. Il est nécessaire de faire ingérer 320 mg/kg de Ro 05-3350 pour obtenir des différences par rapport au groupe témoin. Ces différences se caractérisent par une perte de poids corporel et une augmentation du poids du foie. Les fonctions sanguines, hépatiques, rénales et pancréatiques, comme les examens macroscopiques et histologiques, ne s'écartent pas de la norme.

Administrés pendant un an à des rats, 80 mg/kg/jour n'ont pas d'effet toxique.

4)- Expérience sur le chien (administration de doses simples par voie buccale).

Un chien de 10 kg commence par recevoir 5 mg/kg/jour p.o.. Cette dose est doublée toutes les 24 heures tout au long de 9 jours, jusqu'à ce que l'animal reçoive à la fin 1.280 mg/kg/jour.

Avec 5 mg/kg, l'animal présente une légère ataxie. Avec 10 mg/kg, surviennent de l'ataxie et de l'hyperactivité. Pendant l'administration de 20 et 40 mg/kg, le chien est dans un état de sédation qui dure 6 heures environ. Avec 80 et 160 mg/kg, on observe une forte sédation et la perte des réflexes de posture. Avec les doses les plus fortes, l'animal est incapable de se tenir sur ses pattes. Cet effet se note durant les 24 heures qui suivent l'administration du médicament. Puis l'animal reprend un comportement normal. A la fin de cette expérience, il pèse 9,8 kg.

5)- Toxicité subaiguë (expérience sur un mois chez le chien).

Deux chiens prennent 40 mg/kg/jour de Ro 05-3350 pendant 4 semaines. La première semaine du traitement, on constate, 3 heures après administration de la substance, une augmentation de l'activité motrice et de l'hyperexcitabilité, suivies d'une sédation moyenne et d'ataxie. Au cours des 3 autres semaines, ces symptômes s'atténuent. Avant l'expérience, les animaux pèsent 9,8 et 10,8 kg contre 10,2 et 11,6 kg à la fin de l'expérience.

Des examens de sang ont lieu tous les 15 jours. Au bout de 4 semaines, un des chiens présente une baisse minime de l'hématocrite et de l'hémoglobine, ainsi qu'une légère accélération de la vitesse de sédimentation. Les résultats des épreuves fonctionnelles hépatiques et rénales restent dans la norme, hormis une faible augmentation de la déhydrogénase sérique après 4 semaines de traitement chez un animal. A la fin de l'expérience, les chiens sont tués. Ni l'examen macroscopique, ni l'examen histologique des organes ci-après ne révèlent la moindre altération pathologique : cerveau, moelle épinière, nerfs périphériques, coeur, poumons, rate, pancréas, estomac, intestin grêle, gros intestin, hypophyse, thyroïde, surrénales, foie, reins, gonades et moelle osseuse.

Dans une autre expérience, 2 chiens reçoivent 10 mg/kg de Ro 05-3350

p.o. pendant 4 semaines. Ces animaux restent en parfaite santé et présentent un gain pondéral de 0,8 et 11,1 kg. Chez un chien, 4 heures après administration du médicament, on note de l'hyperactivité suivie d'une légère sédation et d'ataxie. L'autre animal ne présente qu'une légère sédation et de l'ataxie. Ces symptômes régressent toujours en cours d'expérience.

Avant l'expérience, comme après 2 et 4 semaines d'expérience, les formules sanguines ne s'écartent pas de la norme. Les épreuves fonctionnelles hépatiques et rénales ne révèlent rien de pathologique. Les examens enzymatiques montrent uniquement chez un chien, au bout de 4 semaines, une légère augmentation de la déshydrogénase sérique. Toutes les autres valeurs sont normales. Chez cet animal, on décèle une filaire dans le ventricule droit. Son gros intestin est infesté d'ankylostomes. La surface du foie et de la rate est finement granulée. Il en va de même de la rate de l'autre chien. L'examen histologique de ces organes révèle une splénite diffuse avec prolifération conjonctive chez un chien. L'autre animal présente une baisse de la spermatogenèse. Les autres tissus et organes sont normaux.

6)- Toxicité chronique (expérience chez le chien sur un an).

Trois groupes de 8 chiens chacun (4 mâles, 4 femelles) reçoivent, un an durant, 5, 20 ou 80 mg/kg/jour de Ro 05-3350. Un 4ème groupe sert de témoin.

Seuls les animaux traités avec 80 mg/kg présentent une sédation moyenne et de l'ataxie au début du traitement. Au cours de l'expérience, ces phénomènes s'atténuent. Chez quelques animaux recevant la dose la plus forte, apparaissent quelques brèves convulsions. De même, on note de temps en temps une légère élévation de la phosphatase alcaline dans le sérum. Ces chiens présentent aussi une augmentation de la transaminase glutamique-pyruvique dans le sérum (SGPT), qui ne s'écarte pas de la norme, cependant. Le foie pèse également plus par rapport aux témoins. Les examens macroscopiques et histologiques ne révèlent pas d'altération pathologique imputable à l'administration de Ro 05-3350. Les animaux tolèrent très bien 20 mg/kg p.o..

7)- Recherche de l'action tératogène chez le rat.

Trois groupes de 40 rats chacun (20 mâles et 20 femelles) reçoivent du Ro 05-3350, à raison de 1, 10 et 100 mg/kg/jour, incorporés à leur nourriture. De composition identique, un 4ème groupe sert de témoin. Au 60ème jour de l'expérience, les rats sont accouplés dans la proportion de 1 : 1. L'addition quotidienne à la nourriture de 1 mg/kg de Ro 05-3350 n'a aucune influence sur le taux de naissances résultant de 2 accouplements successifs. Avec 10 mg/kg, la première mise bas ne présente pas de différence significative par rapport au groupe témoin.

Après le deuxième accouplement, on note une légère régression du taux de gravidité. De plus, on observe une moindre capacité de survie des animaux mis bas. Avec 100 mg/kg (même protocole), au cours de trois accouplements successifs, on remarque une baisse du nombre des gravidités chez les animaux. De plus, la capacité de survie des petits est réduite. Cette observation est considérée comme le signe de la part des mères d'un "manque d'attirance pour l'accouplement et d'une carence des soins pour la progéniture".

8)- Tolérance chez le rat nouveau-né.

Diverses doses de Ro 05-3350 sont administrées p.o., en suspension dans de la gomme arabique à 5 %, à 10 rats nouveau-nés (de moins de 24 h.), mâles et femelles, pesant 6-8 g. A titre de comparaison, on donne les mêmes doses à des rats adultes de 130-175 g. Les animaux sont observés 5 jours.

Nouveau-nés.			Adultes		
Dose mg/kg	Mort	DL ₅₀ + S.E. (mg/kg p.o.)	Dose mg/kg	Mort	DL ₅₀ + S.E. (mg/kg p.o.)
50	0/10	110 + 10	1000	0/10	3050 + 405.2
80	2/10		1500	1/10	
100	4/10		3125	5/10	
160	8/10		3750	7/10	

Symptômes :

Cyanose, sédation, arrêt de croissance avec les doses

Symptômes :

Absence de réflexes de posture, diminution de l'activité

élevées, absence de lait dans l'estomac.

Temps pour mourir : 1-5 j.

motrice, ataxie, larmoiement.

Temps pour mourir : pas noté.

La toxicité élevée chez les nouveau-nés peut relever de plusieurs causes : niveau inférieur d'enzymes hépatiques de métabolisation, immaturité du système nerveux central, plus grande perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, altérations de la résorption et de l'excrétion (LEE, C. Toxicology Appl. Pharmacol. 8 : 210, 1966). On remarque une moindre consommation de nourriture chez les rats nouveau-nés.

9)- Toxicité aiguë par voie intraveineuse (chez le rat et la souris).

Cette expérience prévoit par dose 10 souris, mâles et femelles, de 18-21 g, et 10 rats, mâles et femelles, de 70-100 g. Les doses administrées correspondent à la teneur en principe actif (Ro 05-3350).

<u>Souris</u>			<u>Rat</u>		
DL en %	Dose létale en mg/kg		DL en %	Dose létale en mg/kg	
	Temps d'observation			Temps d'observation	
	24 h.	10 jours		24 h.	10 jours
10	17		10	14	
50	25	idem	50	18	idem
90	38		90	22	

10)- Epreuve de tolérance subaiguë par voie parentale
(chez le chien, pendant 15 jours)

Deux chiens par dose reçoivent 15 jours durant les doses suivantes de Ro 05-3350 :

2,5 mg/0,5 ml i.v. de Ro 05-3350
 2,5 mg/0,5 ml i.m. de Ro 05-3350
 5 mg/1,0 ml i.v. de Ro 05-3350
 5 mg/1,0 ml i.m. de Ro 05-3350
 10 mg/2,0 ml i.v. de Ro 05-3350
 10 mg/2,0 ml i.m. de Ro 05-3350

Deux chiens servent de témoins. Les injections se font les 5 jours ouvrables. Avant et après l'expérience, on procède à l'examen de la formule sanguine, des thrombocytes, de la prothrombine, des réticulocytes, de la rétention de BSP, de SGPT, de la phosphatase alcaline, de l'azote résiduel, etc. On recherche la glycémie à jeun chez chaque animal.

A la fin de l'expérience, les animaux sont sacrifiés et tous leurs organes examinés à l'oeil nu et au microscope. Aucun effet imputable au médicament n'est mis en évidence. Seule la plus forte dose provoque des altérations tissulaires minimales après injection i.m..

III - PREMIERS ESSAIS CLINIQUES

1°- Examens pharmacocinétiques.

= Dosages de la concentration sanguine chez l'homme.

- La recherche du RO 05-3350 dans le sang se fait par chromatographie gazeuse.

- Concentrations sanguines après administration du produit en une seule prise par voie buccale.

- Trois patients reçoivent une dose de 15 mg de RO 05 3350.

- Des prises de sang sont effectuées : 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48 et 72 heures après.

Chez deux sujets sur trois, la concentration maximum se situe une heure après ingestion de RO 05-3350.

Ce maximum est suivi d'une lente diminution.

La période de demi-vie est de 18, 19 heures.

2°- Données cliniques.

a)- Les résultats des premiers essais cliniques indiquent une activité thérapeutique du RO 05-3350 plus proche de celle du valium que celle du librium ou du nobrium.

Action anxiolytique égale à celle du valium pour les mêmes doses de 5 à 30 mg par jour.

Action sédatrice souvent gênante, en thérapeutique ambulatoire, au-delà de 30 mg par jour.

b)- Les indications du RO 05-3350 recouvrent celles des benzodiazépines : névroses ou états anxieux avec cependant une particularité d'ordre quantitatif : un effet plus prolongé après chaque prise que celle du valium.

c)- Au chapitre des effets secondaires, il faut noter quelquefois de la fatigue, somnolence, faiblesse. Ces phénomènes sont fonction de la dose; de l'affection et du malade.

D E U X I E M E P A R T I E

ETUDE CLINIQUE

A PROPOS DE VINGT OBSERVATIONS PERSONNELLES

M E T H O D O L O G I E

1°- LES BASES DE NOTRE TRAVAIL.

a)- Nombre et durée des essais.

Notre travail repose sur 20 observations cliniques.

Tous les malades ont été hospitalisés ; seuls 4 malades ont subi l'expérimentation mixte :

- La première partie du traitement à l'hôpital.

- La seconde partie en ambulatoire (avec toujours la même dose de RO 05-3350).

Un tableau N° 1 résume :

- l'intervalle entre chaque contrôle (en moyenne),

- le nombre des contrôles,

- la durée totale du traitement (en jours).

b)- Indication symptomatique.

Nous avons remplacé systématiquement le Valium, quand ce produit a été donné en début de traitement, par le RO 05-3350 ; nous avons donné le RO 05-3350 avec l'arrière-pensée que ce produit agirait sur l'anxiété et le cortège symptomatique l'accompagnant.

c)- Indication syndromique.

Nous avons prescrit le RO 05-3350 dans toutes les catégories syndromiques psychiatriques.

Pour plus de clarté, nous avons adopté comme classification nosographique, celle qui fut préconisée en France par l'I.N.S.E.R.M. (1967).

Dans nos 20 observations, nous distinguons :

- Névroses ou états névrotiques :

Observations n° 1, 15, 16, 19 - Névrose d'angoisse.

Observations n° 4, 18 - Névrose phobique.

Nombre de cas numérotés de 1 à 20	Intervalle moyen entre chaque contrôle (en jours)	Nombre de contrôles	Durée totale du traitement (en jours)
N° 1	7	3	23
N° 2	6	4	29
N° 3	6	4	25
N° 4	7	3	26
N° 5 ⁺	8	6	52
N° 6 ⁺	7	7	68
N° 7 ⁺	6	6	37
N° 8	6	7	63
N° 9	8	4	49
N° 10 ⁺	6	3	19
N° 11	13	2	26
N° 12	7	3	22
N° 13	7	3	22
N° 14	8	3	26
N° 15	7	2	15
N° 16	6	7	46
N° 17	7	4	33
N° 18	6	3	19
N° 19	4	4	16
N° 20	4	4	18

+ Expérimentation mixte (hospitalisé + ambulatoire).

- Etats dépressifs non psychotiques.:

Observations n° 10, 14, 17, 20. - Dépression névrotique.

Observations n° 2, 3, 7. - Dépression réactionnelle.

- Psychoses ou états psychotiques.:

Observation n° 5 - Délire de persécution.

Observation n° 9 - Psychose délirante aiguë.

Observation n° 8 - Psychose hallucinatoire chronique.

- Personnalités et caractères pathologiques :

Observations n° 6, 11, 13, 12. - Alcoolisme névrotique.

d)- Répartition des sexes et des âges.

Nous avons déjà précisé que l'expérimentation a porté exclusivement sur une population de sexe masculin.

La répartition des âges est très étendue :

- Névrose d'angoisse (23-52 ans).
- Névrose phobique (34-53 ans).
- Dépression névrotique (27-36 ans).
- Dépression réactionnelle (40-60 ans).
- Délire de persécution (45 ans).
- PHC (33 ans).
- Bouffée délirante aiguë (54 ans).
- Alcoolisme névrotique (27-38 ans).

Les âges extrêmes sont de 23 à 60 ans.

Pour la moitié des cas, l'âge moyen varie entre 30 et 40 ans.

2°- CONDITIONS DE PRESCRIPTIONS.

a)- Présentation du produit.

Nous disposons de comprimés dosés à 3 mg, 6 mg, 10 mg, à donner par voie orale.

b)- Posologie et mode d'administration.

Chez les malades hospitalisés, les comprimés étaient répartis en trois prises égales : à 8 heures, 12 heures, 20 heures.

Le nom du produit RO 05-3350 était inscrit sur la pancarte, aux côtés des autres thérapeutiques.

Les malades traités de façon ambulatoire, directement après leur sortie d'hôpital, continuaient à prendre les mêmes doses du produit et aux mêmes horaires. Ils recevaient le nombre de flacons nécessaire à la poursuite du traitement. Ils ont été suivis régulièrement en consultation externe.

Pour tous les malades, le traitement par le RO 05-3350 a été arrêté systématiquement après un certain délai variant de 14 à 62 jours (durées de traitement extrêmes).

c)- Associations thérapeutiques.

La plupart des malades ont reçu une thérapeutique adaptée au syndrome spécifique, en plus du RO 05-3350.

Le tableau n° 2 résume ces associations, en fonction du diagnostic.

- Nous avons appelé association multiple un traitement comprenant en plus de RO 05-3350 :

Un anti-dépresseur (thymo-analéptique) :	Imipramine-Tofranil +
et / ou	Clomipramine-Anafranil +
	Amitriptyline-Laroxyl +
Un hypnotique :	Nitrazépan-Mogadon +
et / ou	Alimémazine-Théralène +
	Nembutal +
Un neuroleptique :	CHLORPROMAZINE-Largactil +
	Halopéridol-Halopéridol +
	Lévomépromazine-Nozinan +

- Nous avons appelé associations avec divers, le RO 05-3350 avec :

	T.T.D.
et/ou	
	Curétyl
et/ou	
	Vitamines B1, B6, B12
et/ou	

et/ou Glutadouze
Calcibronat

- Nous avons appelé association avec thymo-analeptique le RO 05-3350 :

Clomipramine-Anafranil +
ou Imipramine-Tofranil +
ou Amitryptilyne-Laroxyl +

- Nous avons appelé association avec neuroleptique le RO 05-3350 :

Chlorpromazine-Largactil +
et/ou Haloptéridol-Halopéridol +
et/ou Lévomépromazine-Nozinan +

- Nous avons appelé association avec hypnotique le RO 05-3350 :

Métilazépan-Mogadon +
Alimémazine-Théralène +
Nembutal +

T A B L E A U N° 2

	RO 05-3350	RO 05-3350	RO 05-3350	RO 05-3350	RO 05-3350	RO 05-3350
Diagnostic	Seul	Association	avec	avec	avec	avec
		Multiples	Antidépresseurs (Thymo-analeptiques)	Neuroleptiques	Hypnotiques	Divers
Névrose Angoisse	1				2	1
Dépression névrotique		1	1		2	
Névrose phobique					1	1
Bouffée délirante aiguë		1				

pression actionnel-		3				
lire de rsécution				1		
.H.C.				1		
coolisme urotique						4

3°- CODIFICATION DES OBSERVATIONS ET DES RESULTATS.

Selon l'indication posée, nous disposons de trois séries de fiches⁺ correspondant :

- soit à l'emploi du RO 05-3350 comme anxiolytique seul,
- soit à l'emploi du RO 05-3350 en association avec un thymo-analeptique,
- soit à l'emploi du RO 05-3350 en association avec un neuroleptique.

Quelle que soit la thérapeutique employée, nous disposons d'une fiche d'examens biologiques pour suivre l'évolution des différents paramètres.

Nous en donnerons le modèle, pages suivantes.

a)- Les symptômes, variables selon le type de fiche employé, sont cotés de 0 à 3 (4 degrés).

0 = symptôme absent

3 = symptôme présent au degré maximum.

Pour les résultats (5 degrés).

0 = échec du traitement

3 = disparition totale du symptôme

I = aggravation.

b)- Pour les effets secondaires, les symptômes étudiés sont communs aux différents types de fiches employés.

(+) *Fiches personnelles élaborées par Monsieur le Professeur PLUVINAGE, Chef du Service Psychiatrique, où a eu lieu l'expérimentation.*

Les symptômes sont cotés de la même façon :

0 = symptôme absent

3 = symptôme présent au degré maximum.

Pour les résultats :

3 = disparition du trouble

0 = résultat nul. Aucune action

I = aggravation.

PRODUIT :

Prénom

Sexe

Age

 SESSION : ☐ Mélancolique ☐ Névrotique ☐ Réactionnelle ☐ Involutive

 personnel : Episodes maniaques ☐ dépressifs ☐ Date Durée
 familiaux :

EN	JOURS :	0							RESULTATS
leur morale									
ées de suicide									
lpabilité - Indignité +									
sintérêt affectif									
riété									
thénie physique									
thénie intellectuelle									
athie									
itation									
somme									
orexie									
phalées									
oubles cénesthopathiques									
stilité									
vers									
ses prescrites :									
aitements associés :									
TS SECONDAIRES :									
cheresse de la bouche									
somme									
mmolence									
rtiges									
dation									
. cutanés									
. digestifs									
. génito-urinaires									
uls									
A. debout :									
A. couché :									
ids									

 TION de 0 à 3 : pour les Signes : 0 = absent 3 = Maximum
 pour les Résultats : 0 = échec 3 = Disparition totale du trouble

N^o de lot :

Age :

nostic :

oire résumée :

thèmes	Jours				
occupations somatiques					
été					
ait affectif					
rganisation conceptuelle					
iments de culpabilité					
ion					
érisme et attitude					
lomanie					
ances dépressives					
ilité					
ance					
ortement hallucinatoire					
etissement moteur					
de coopération					
es inhabituelles					
de l'affectivité					
tion					
ogie quotidienne					
ements associés					
s secondaires :					
resse de la bouche					
les digestifs					
ipation					
ion					
lence					
ges					
debout					
couché					
s manifestations					

NOM : PRENOM : SEXE : AGE :

DIAGNOSTIC :

SYMPTOMES	JOURS				
fièvre					
fatigue					
hémorragie					
idées obsédantes					
irritabilité					
insomnie					
inappétence					
irritation					
nausées					
diarrhées					
constipation					
troubles digestifs					
troubles sensoriels					
autres symptômes					
anamnèse quotidienne					
signes associés					
signes secondaires					
soif					
rougeur de bouche					
troubles digestifs					
constipation					
diarrhées					
insomnie					
fatigue					
l. debout					
l. couché					
signes					
autres manifestations					

évaluation de 0 à 3 (0 si le symptôme est absent, 3 au degré maximum).

Résultat d'ensemble = -1 (aggravation) 0 1 2 3

conclusions :

Prénom : _____ Sexe : _____ Age : _____

JOURS				REMARQUES
TG :				
G.R.				
G.B.				
P.N.				
P.E.				
Lymphocytes				
Monocytes				
Hémoglobine				
Sérum albumine				
Temps saignement				
Temps coagulation				
Fibrinogène				
Bilirubine				
Glycémie				
Urées				
Creatinine				
Cholestérol				
Transaminases S.G.O.T.				
Alcalinité Lagan				
Phosphatase				
Acide urique				
Ammoniac				
Ammoniac-Phénol				
Protéines totales				
Albumine				
Globuline				
Phosphatases alcalines				
TESTES :				
Urée				
Créatinine				
Teste Slyke				
Teste G.				
Teste G.				

OBSERVATIONS ET RESULTATS

Nous allons présenter nos observations numérotées de 1 à 20 ; nous n'exposerons cependant pas toutes ces observations, préférant exposer celles qui sont le plus significatives dans la série nosographique utilisée.

Nous allons présenter un tableau récapitulatif de tous les cas, en ne donnant que :

- diagnostic,
- posologie,
- durée de traitement,
- résultat global.

La codification pour les résultats globaux est la suivante :

- 1 = aggravation
- 0 = échec
- 1 = Résultat moyen
- 2 = Résultat favorable
- 3 = Résultat excellent.

- tolérance et effets secondaires,

- résultat des contrôles biologiques (pratiqués en début et fin de traitement).

Ces contrôles ont mesuré :

- N.F.S. - Plaquettes
- Urée
- glycémie
- Transaminases
- Sucre)
- Albumine) dans les urines
- E.C.G.

Nous envisagerons cette présentation par groupe syndromique.

NEVROSES ET ETATS NEVROTICIQUES

N° Cas	NOM	Prénom	Sexe	Age (ans)	DIAGNOSTIC INDICATION	DUREE DU TRAITEM ^t en jours	RO 05-3350 Doses quotidiennes (mg)	RESULTATS	TOLERANCE EFFETS SECONDAIRES REMARQUES	CONTROLES BIOLOGIQUES
1	LEG...	Paul	M	23	Anxiété	23	18 mg 9 mg	3- Excellent Anxiolytique ++ Anorexie disparait	Bonne. Hypotension orthostatique (Bacillose évolutive)	Anémie en fin de traitement.
4	PFE...	Paul	M	34	Eléments phobiques	26	30 mg	2- Favorable Disparition des éléments phobiques. Disparition asthénie.	Excellente	Ischémie sous-épicardique transitoire.
15	LEGUE.	Michel	M	23	Anxiété	15	30 mg	2- Favorable Atténuation de l'anxiété	Excellente	Aucune modification
16	ONE...	Jean-Paul	M	24	Anxiété Somatisation	46	18 mg	3- Excellent. Anxiolytique ++ Disparition des tremblements.	Vertiges	Aucune modification
18	DELA...	Joseph	M	53	Eléments phobiques	19	30 mg 9 mg	1- Moyen. Anxiolytique + Hypnotique	Excellente	Aucune modification
19	QUE...	François	M	52	Anxiété	16	30 mg	2- Favorable	Sécheresse de la bouche nocturne. Somnolence.	Aucune modification.

ETATS DEPRESSIFS NON PSYCHOTIQUES

+ Expérimentation mixte

N° CAS	NOM	PRENOM	SEXE	AGE	DIAGNOSTIC INDICATION	DUREE DU TRAITEMENT (jours)	RO 05-3350 DOSES QUOTIDIENNES (mg)	RESULTATS	TOLERANCE EFFETS SECONDAIRES. REMARQUES	CONTROLES BIOLOGIQUES
2	FIL...	André	M	40	Tentative d'autolyse	29	18 mg	2- Favorable Anxiolytique	Bonne. Hypotension orthostatique	Elévation transitoire des transaminases
3	COR...	François	M	60	Souffrance morale	25	30 mg	3- Excellent Anxiolytique ++	Bonne. Hypotension orthostatique	R.A.S.
7 ⁺	TUR...	Georges	M	41	Douleur morale extrême	37	30 mg	1- Moyen Disparition des idées suicidaires.	Excellente. Céphalées nocturnes	Elévation transitoire des transaminases
10 ⁺	CAP...	J.-Pierre	M	36	Ruminations	19	30	1- Moyen. Disparition des éléments dépressifs.	Excellente	Hyperplaquetose
14	CRES...	Etienne	M	27	Souffrance morale + éléments obsessionnels	26	30	3- Excellent. Anxiolytique ++ Disparition des éléments obsessionnels.	Excellente	R.A.S
17	LABR..	Serge	M	30	Idées suicidaires	33	30 18	1- Moyen. Persistance des idées suicidaires	Sudation Hypotension orthostatique	R.A.S.
20	HANN..	J. Jacq.	M	36	Asthénie Inscmies	18	30	3-Excellent. Disparition des insomnies. Asthénie.	Excellente	R.A.S.

PSYCHOSES OU ETATS PSYCHOTIQUES

N° CAS	NOM	PRENOM	SEXE	AGE	DIAGNOSTIC INDICATION	DUREE DU TRAITEMENT (jours)	PO 05-3350 DOSES QUOTIDIENNES (mg)	RESULTATS	TOLERANCE EFFETS SECONDAIRES. REMARQUE...	CONTROLES BIOLOGIQUES
4 5	DUH...	René	M	45	Sentiment de persécution	63	18	1- Moyen. Anxiolytique Ralentissement moteur.	Bonne. Insomnies en fin de traitement.	Hypoplaquettose
8	SOUL..	Mamadou	M	54	Hallucinations auditives	63	18 9	1- Moyen. Diminution de la tendance dépressive. Ralentissement moteur.	Moyenne. Vertiges. Eruption cutanée en fin de traitement.	R.A.S.
9	DOUD..	Henri	M	54	Raptus suicidaire	49	30	1- Moyen. Anxiolytique ++ Persistance de la tendance suicidaire	Moyenne Hypotension orthostatique.	R.A.S.

+ Expérimentation mixte.

PERSONNALITES ET CARACTERES PATHOLOGIQUES

N° CAS	NOM	PRENOM	SEXE	AGE	DIAGNOSTIC INDICATION	DUREE DU TRAITEMENT (jours)	RO 05-3350 DOSES QUOTIDIENNES (mg)	RESULTATS	TOLERANCE EFFETS SECONDAIRES. REMARQUES	CONTROLES BIOLOGIQUES
+ 6	BES...	Serge	M	27	Alcoolisme	68	30	1- Moyen. Anxiolytique. Persistance de l'apathie.	Bonne. Hypotension orthostatique.	R.A.S.
12	BEN...	Joseph	M	36	Alcoolisme	22	18	3- Excellent. Anxiolytique. Hypnotique. Disparition des pensées obsédantes.	Excellent	Elévation des transaminases.
13	GAL...	J.-Claude	M	38	Alcoolisme	22	18	1- Moyen. Action sur les tremblements. Apparition d'asthénie.	Sécheresse de la bouche.	R.A.S.
11	BUCH...	André	M	37	Alcoolisme	26	9	0- Echec.	Sécheresse de la bouche. Constipation.	R.A.S.

+ Expérimentation mixte.

Nous allons maintenant présenter quelques observations parmi les plus significatives, dans la classification nosographique employée.

Nous avons choisi les cas les plus explicites dans chaque groupe.

- Névroses.

Cas	(N° 1	Névrose d'angoisse
	(N° 16	Névrose d'angoisse
Cas	(N° 4	Névrose phobique
	(N° 19	Névrose d'angoisse

- Dépression.

Cas	(N° 3	Dépression réactionnelle
	(N° 14	Dépression névrotique
	(N° 2	Dépression réactionnelle

- Psychoses.

Cas N° 5	Délire de persécution
----------	-----------------------

- Alcoolisme névrotique

Cas	(N° 12
	(N° 13

Résultats :

5 cas sont excellents.

3 cas sont favorables.

2 cas sont moyens.

1°- RESUME DE L'OBSERVATION N° 1.

Monsieur LEG... Jean, 28 ans, sexe masculin.

Névrose d'angoisse.

- Antécédents.

Père inconnu.

Mariage et divorce dans un intervalle rapproché.

Imprégnation éthylique depuis son divorce.

Malade admis le 22 Février 1972, pour anxiété, asthénie, anorexie, angoisses avec somatisation.

- Traitement.

Le malade est mis quelques jours sous : Valium 15 mg
Nembutal 100
Vitamines B1, B6, B12.

Puis, est mis au RO 05-3350 : 18 mg par jour, associé aux :
Vitamines B1, B6
Nembutal 100
Théralène.

La durée réelle du traitement par le RO 05-3350 est de 19 jours.

Il absorbe le produit à 8, 12, 20 heures, par voie buccale ; à chaque fois 6 mg, en même temps que les autres thérapeutiques.

A l'entrée, le malade ne parle à aucun autre, très abattu.

2°- RESULTATS GLOBAUX.

- Effets secondaires.

La tolérance est bonne.

Il faut noter seulement une petite hypotension orthostatique.

La sécheresse de la bouche disparaît très rapidement.

- Contrôle biologique.

Il faut noter une anémie en fin de traitement.

- Remarque.

Le malade est transféré dans un service de médecine, car il présente une bacillose évolutive (découverte par radiographie systématique).

- Conclusions.

Le rasultat global est excellent.

Les symptômes signalés au début disparaissent tous.

3°- RESULTATS ANALYTIQUES.

A titre comparatif, voici un tableau des symptômes significatifs en début et fin de traitement.

SYMPTOMES	AVANT TRAITEMENT	APRES	RESULTATS
Anxiété	2	0	3
Pensées obsédantes	2	0	3
Asthénie	2	0	3
Anorexie	2	0	3
Oppression	2	0	3
Palpitations	1	0	3
Cénesthésies	2	0	3
Poids	57,500 kg	57,300 kg	

- Conclusion générale.

Rapidement, le malade se sent détendu, communique avec les autres et veut repartir chez lui pour reprendre une activité.

Malheureusement, le malade est transféré en médecine.

Son état à l'entrée devait être certainement influencé par cette maladie organique ; cependant, les manifestations psychiques ont disparu.

1°- RESUME DE L'OBSERVATION N° 16.

Monsieur ONF... Jean-Paul, 24 ans, sexe masculin.

Névrose d'angoisse.

- Antécédents.

Convulsions dans l'enfance.

Caractériel. Inadaptation sociale (traité de longue date en psychothérapie).

Réformé du service militaire.

Deux tentatives d'autolyse à minima.

Relations tendues avec son père.

Malade admis le 9 décembre 1971, pour : idées noires, insomnies, anxiété, angoisses avec somatisation.

- Traitement.

Le malade est mis quelques jours sous : Valium 15 mg,
Théralène,
Mogadon.

Puis, est mis au RO 05-3350 18 mg par jour, associé à : Mogadon + Théralène.

La durée réelle du traitement par le RO 05-3350 est de 41 jours.

Il absorbe le produit par voie buccale, 6 mg, à 8, 12 et 20 heures, en même temps que les autres thérapeutiques.

A l'entrée, le malade est très revendicatif.

2°- RESULTATS GLOBAUX.

- Effets secondaires.

Bonne tolérance, hormis quelques vertiges et une petite hypotension orthostatique.

- Contrôle biologique.

Aucune perturbation des paramètres étudiés.

- Conclusions.

Le résultat est excellent. Tous les symptômes disparaissent.

3° RESULTATS ANALYTIQUES.

SYMPTOMES	AVANT TRAITEMENT	APRES	RESULTATS
Anxiété	2	0	3
Dépression	2	0	3
Insomnie	1	0	3
Tremblements	2	0	3
Oppression	2	0	3
Cénesthésies	1	0	3
Poids	60,800 kg	64 kg	

Conclusion générale.

Le malade se détend assez rapidement, s'occupe beaucoup en salle, dirige un groupe d'activités.

A signaler la disparition des tremblements et des crampes musculaires.

Cependant, apparition d'asthénie en cours de traitement.

L'insomnie disparaît, mais il faut tenir compte de l'association du produit au Mogadon + Théralène.

1°- RESUME DE L'OBSERVATION N° 4.

Monsieur PFE... Paul, 34 ans, sexe masculin.

Névrose phobique.

Antécédents.

Père éthylique.

Foyer familial inexistant.

Réformé du service militaire (instable !!!!).

Marié à l'âge de 20 ans.

Faillite récente de son commerce avec ennuis judiciaires.

Malade admis le 27 janvier 1972, pour : angoisse, anxiété, asthénie.

Phobie d'apparition récente : peur de sortir de chez lui,
peur d'être écrasé,
peur de mourir.

Somatisation.

Traitement.

Le malade est mis quelques jours à 30 mg de Valium.

Puis mis au RO 05-3350, 30 mg par jour, seul.

Adjonction, après quelques jours, de Mogadon, car insomnies récentes, et de Glutadouze per os.

La durée réelle du traitement par le RO 05-3350 est de 24 jours.

Produit absorbé par la bouche, 10 mg, à 8, 12 et 20 heures.

A l'entrée, le malade présente une plainte somatique très importante fixée sur son coeur.

2°- RESULTATS GLOBAUX.

Effets secondaires.

Excellente tolérance, si ce n'est l'apparition brève d'une insomnie en cours de traitement qui justifie le recours au Mogadon.

- Contrôle biologique.

A noter l'apparition d'une ischémie sous-épicardique postéro-inférieure, qui disparaît rapidement.

- Conclusion.

Le résultat global est favorable.

Les éléments phobiques disparaissent, ainsi que l'asthénie.

3°- RESULTATS ANALYTIQUES.

<i>SYMPTOMES</i>	<i>AVANT TRAITEMENT</i>	<i>APRES</i>	<i>RESULTATS</i>
<i>Anxiété</i>	<i>1</i>	<i>0</i>	<i>3</i>
<i>Phobie</i>	<i>3</i>	<i>0</i>	<i>3</i>
<i>Asthénie</i>	<i>2</i>	<i>0</i>	<i>3</i>
<i>Oppression</i>	<i>2</i>	<i>1</i>	<i>1</i>
<i>Palpitations</i>	<i>2</i>	<i>1</i>	<i>1</i>
<i>Cénesthésies</i>	<i>1</i>	<i>0</i>	<i>3</i>
<i>Poids</i>	<i>60 kg</i>	<i>60,7 Kg</i>	

- Conclusion générale.

Le malade reste un peu agressif vis-à-vis du personnel infirmier.

Persistance du sentiment d'oppression et des palpitations (le malade signale que le produit a, chez lui, un effet remarquable sur sa lucidité !).

Revu en consultation externe après un mois : aggravation (selon lui, à cause de l'arrêt brutal du RO 05-3350).

1°- RESUME DE L'OBSERVATION N° 19.

Monsieur QUE... François, 52 ans, sexe masculin.

Névrose d'angoisse.

- Antécédents.

Parents décédés.

Dépression en 1966, traité en milieu hospitalier (ennuis conjugaux, divorce).

Tendance dépressive début 1972.

Ethylisme (cure de désintoxication).

Malade admis dans le service le 20 mars 1972 : Anxiété,
Emotivité,
Asthénie,
Insomnie.

- Traitement.

Le malade est mis pendant deux jours à 30 mg de Valium + Nembutal.

Puis, mis au RO 05-3350, 30 mg par jour, associé au Mogadon,
Théralène.

La durée réelle du traitement par le RO 05-3350 est de 15 jours.

Produit absorbé par voie buccale : 10 mg, à 8, 12 et 20 heures.

A l'entrée, le malade pleure beaucoup.

2°- RESULTATS GLOBAUX.

- Effets secondaires.

A noter une sécheresse de la bouche, surtout nocturne.

Une certaine tendance à la somnolence.

- Contrôle biologique.

Aucune variation des paramètres biologiques étudiés.

- Conclusion.

Le résultat global est favorable.

L'amélioration est très rapide.

Le malade ne pleure plus, mais reste cependant "nerveux" (tachycardie).

3°- RESULTATS ANALYTIQUES.

<i>SYMPTOMES</i>	<i>AVANT TRAITEMENT</i>	<i>APRES</i>	<i>RESULTATS</i>
<i>Anxiété</i>	3	1	2
<i>Emotivité</i>	3	1	2
<i>Asthénie</i>	2	0	3
<i>Dépression</i>	2	0	3
<i>Palpitations</i>	2	0	3
<i>Poids</i>	51,500 kg	53,3 kg	

- Conclusion générale.

Le malade est bien amélioré, sourit en parlant, accepte sa sortie.

Il persiste un certain degré d'anxiété et d'émotivité, ce qui justifiera un traitement ambulatoire prolongé, à dose moins importante.

1°- RESUME DE L'OBSERVATION N° 3.

Monsieur COR... François, 60 ans, sexe masculin.

Dépression réactionnelle.

- Antécédents.

Parents décédés.

Succession rapprochée de deuils (deux frères et un de ses fils).

Problèmes conjugaux.

Une cure de désintoxication, il y a 6 ans (cependant, imprégnation chronique).

Malade admis le 3 février 1972, pour : idées suicidaires,
anxiété,
désintérêt affectif,
insomnie, asthénie,
souffrance morale.

- Traitement.

Le malade a reçu pendant quelques jours du Curéthyl I.V..

Il a été mis tout de suite au RO 05-3350, 30 mg par jour, associé à Anafranil, Vitamines B1, B6, B12.

La durée réelle du traitement par le RO 05-3350 est de 21 jours.

Produit absorbé par voie buccale : 10 mg, à 8, 12 et 20 heures.

À l'entrée, le malade est très asthénique, triste.

2°- RESULTATS GLOBAUX.

- Effets secondaires.

Bonne tolérance.

A noter, petite hypotension orthostatique.

Persistance d'un certain degré d'insomnie.

- Contrôles biologiques.

Aucune variation des paramètres biologiques étudiés.

- Conclusion.

Le résultat global est excellent.

L'amélioration est rapide, le malade est moins triste et loue les vertus de ce nouveau médicament.

3°- RESULTATS ANALYTIQUES.

SYMPTOMES	AVANT TRAITEMENT	APRES	RESULTATS
Douleur morale	2	0	3
Idées suici- daires	1	0	3
Désintérêt affectif	1	0	3
Anxiété	2	0	3
Asthénie	2	2	0
Insomnie	2	1	1
Anorexie	1	0	3
Poids	53,200 kg	53,900 kg	

- Conclusion générale.

Persistance de l'asthénie physique et d'un certain degré d'insomnie ; cependant, le malade n'est plus du tout triste, s'intègre dans un groupe de malades.

Le traitement associant le RO 05-3350 et l'Anafranil a été bénéfique pour le malade en faisant disparaître la tendance suicidaire et la souffrance morale.

1°- RESUME DE L'OBSERVATION N° 14.

Monsieur CRE... Etienne, 28 ans, sexe masculin.

Dépression névrotique.

- Antécédents.

Isolement. Mère hyperprotectrice.

Rites obsessionnels dans la jeunesse.

Mariage à une femme à tendance hystérique.

Etat dépressif, traité récemment en clinique.

Malade admis le 25 janvier 1972 pour : Douleur morale intense,
Anxiété,
Rites obsessionnels épuisants.
Asthénie : physique,
intellectuelle.

- Traitement.

Le malade est mis tout de suite au RO 05-3350, 30 mg, associé au :
Tofranil, Théralène, Mogadon.

La durée réelle du traitement est de 26 jours.

A l'entrée, le malade était triste, "au bord du gouffre", avec idées
suicidaires qu'il qualifiait d'impossibles à réaliser ; il était isolé
dans son lit.

Le produit est absorbé par voie buccale, 10 mg, à 8, 12 et 20 heures.

2°- RESULTATS GLOBAUX.

- Effets secondaires.

La tolérance est excellente.

Le malade n'a jamais présenté d'insomnies, ni avant, ni après le
traitement. A noter une petite somnolence, qui a vite disparu.

- Contrôle biologique.

Aucune perturbation des paramètres biologiques étudiés.

- Conclusion.

Le résultat global est excellent.

L'amélioration s'est faite rapidement, tous les symptômes s'estompant.

Le malade s'intègre avec les autres, mais a tendance à être un peu agité en fin de traitement, car revendique sa sortie avec insistance, se trouvant guéri et inactif.

3°- RESULTATS ANALYTIQUES.

SYMPTOMES	AVANT TRAITEMENT	APRES	RESULTATS
Douleur morale	2	0	3
Anxiété	2	0	3
Asthénie physique	2	0	3
Asthénie intellectuelle	2	0	3
Apathie	1	0	3
Poids	91,400 kg	93 kg	

- Conclusion générale.

Amélioration spectaculaire, surtout pour un temps de traitement assez bref.

Revu en consultation externe quelques jours après sa sortie, rechute tout aussi spectaculaire que sa guérison.

L'association Tofranil + RO 05-3350 a été certainement bénéfique, mais la sortie fut trop rapide.

1°- RESUME DE L'OBSERVATION N° 2.

Monsieur FIE... André, 40 ans, sexe masculin.

Dépression réactionnelle.

- Antécédents.

Mère décédée. Père vivant.

Enfance heureuse.

Hyperconscientieux.

Marié (bonne entente familiale).

Malade admis le 30 décembre 1971, pour une tentative d'autolyse.

Anxiété (préoccupations judiciaires, au sujet de sa fille).

Asthénie. Insomnie.

Cénesthopathies.

- Traitement.

Pendant quelques jours, a été mis à 15 mg de Valium, associé à :

Anafranil I.V.,

Hept-a-myl,

Nozinan.

On remplace le Valium par le RO 05-3350, 18 mg par jour.

La durée réelle du traitement par le Ro 05-3350 est de 23 jours.

Le produit est absorbé par voie buccale : 6 mg à 8, 12 et 20 heures.

A l'entrée, le malade se plaint de son colon, de son estomac, de sa vésicule. L'état dépressif ne semble pas majeur.

2°- RESULTATS GLOBAUX.

- Effets secondaires.

Tolérance moyenne.

On note une hypotension orthostatique, un certain degré de sécheresse de la bouche.

- Contrôle biologique.

Elévation des transaminases en fin de traitement.

- Conclusion.

Le résultat global est satisfaisant.

L'anxiété s'atténue, le malade essaie de minimiser sa tentative d'autolyse.

Disparition des insomnies.

3°- RESULTATS ANALYTIQUES.

SYMPTOMES	AVANT TRAITEMENT	APRES	RESULTATS
Anxiété	2	1	2
Asthénie physique	1	0	3
Insomnie	1	0	3
Cénesthopathies	1	1	0
Poids	68,500 kg	72 kg	

- Conclusion générale.

Amélioration globale de l'état psychique.

Le malade est parti en maison de convalescence.

A noter une prise de poids importante, compte tenu de la durée d'hospitalisation assez brève.

1°- RESUME DE L'OBSERVATION N° 5.

Monsieur DUH... René, 45 ans, sexe masculin.

Délire de persécution.

- Antécédents.

Parents décédés.

Marié depuis 26 ans (deux enfants).

Dépression en 1969, lors du mariage de sa fille.

Jaloux de sa femme.

Se sent persécuté par tout son entourage.

Malade admis le 27 novembre 1971, à la suite d'une tentative d'autolyse.

Sentiment de persécution.

Hallucinations auditives.

Anxiété.

Ethylisme aigu surajouté.

- Traitement.

Mis pendant quelques jours à 15 mg de Valium, associé à :

Largactil,

Halopéridol,

Artane.

On substitue le Valium par 18 mg de RO 05-3350 par jour.

La durée réelle du traitement par le RO 05-3350 est de 35 jours.

Le produit est absorbé par voie buccale, 6 mg, à 8, 12 et 20 heures.

A l'entrée, le malade a un faciès figé, semblant souffrir intensément.

Le malade sort, mais continue le traitement en ambulatoire et est suivi régulièrement.

2°- RESULTATS GLOBAUX.

- Effets secondaires.

Bonne tolérance.

Insomnie en fin de traitement.

- Contrôle biologique.

Aucune variation des paramètres biologiques étudiés.

-- Conclusion.

Le résultat global est moyen.

L'anxiété disparaît.

La tendance dépressive s'estompe.

Apparition d'un sentiment de culpabilité.

3°- RESULTATS ANALYTIQUES.

SYMPTOMES	AVANT TRAITEMENT	APRES	RESULTATS
Anxiété	1	0	3
Sentiment de culpabilité	0	1	-1
Tension	1	1	0
Ralentissement moteur	0	1	-1
Tendance dépressive	2	0	3
Poids	56,700 kg	59,3 kg	

- Conclusion générale.

Disparition du sentiment de persécution.

Il faut noter que l'amélioration de la tendance dépressive avait commencé dès l'emploi du Valium. Apparition d'une partie du syndrome des neuroleptiques (ralentissement moteur).

L'association du RO 05-3350 et des neuroleptiques n'est pas spectaculaire.

A noter l'insomnie en fin de traitement.

1°- RESUME DE L'OBSERVATION N° 12.

Monsieur BEN... Joseph, 36 ans, sexe masculin.

Alcoolisme névrotique.

- Antécédents.

Orphelin très jeune.

Elevé par des fermiers.

Ethylisme de longue date.

Problèmes sociaux.

Malade admis le 13 janvier 1972, pour subir une cure de désintoxication éthylique. Il présente : Anxiété,
Asthénie,
Insomnie,
Dépression.

- Traitement.

Le malade reçoit : Curéthyl I.V., pendant quelques jours.

Puis, tout de suite mis au RO 05-3350, 18 mg par jour, associé au T.T.D..

La durée réelle du traitement par le RO 05-3350 est de 21 jours.

Le produit est absorbé par voie buccale, 2 comprimés à 3 mg, à 8, 12 et 20 heures.

2°- RESULTATS GLOBAUX.

- Effets secondaires.

Tolérance excellente du produit.

- Contrôle biologique.

Elévation constante des transaminases.

- Conclusion.

Le résultat global est excellent.

Tous les symptômes disparaissent.

3°- RESULTATS ANALYTIQUES.

SYMPTOMES	AVANT TRAITEMENT	APRES	RESULTATS
Anxiété	2	0	3
Emotivité	2	0	3
Pensées obsédantes	1	0	3
Asthénie	1	0	3
Dépression	1	0	3
Insomnie	1	0	3
Tremblements	1	0	3
Poids	56,900 kg	59,5kg	

- Conclusion générale.

Effet anxiolytique majeur.

A noter, la suppression des tremblements.

Rôle intéressant dans la disparition des pensées obsédantes.

Action intéressante sur l'insomnie.

Prise de poids significative.

1°- RESUME DE L'OBSERVATION N° 13.

Monsieur GAL... Jean-Claude, 38 ans, sexe masculin.

Alcoolisme névrotique.

-- Antécédents.

Idées suicidaires lors du service militaire.

Marié, deux enfants (dont une, arriérée mentale).

Problèmes familiaux.

Ethylisme d'entraînement.

Malade admis le 20 janvier 1972, pour subir une cure de désintoxication. Il présente :
Emotivité,
Pensées obsédantes,
Tremblements.

-- Traitement.

Après avoir reçu du Curéthyl I.V. pendant quelques jours, le malade est mis au RO 05-3350, 18 mg par jour, associé au T.T.D.

La durée du traitement réelle par le RO 05-3350 est de 21 jours.

Le produit est absorbé par voie buccale, 6 mg, à 8, 12 et 20 heures.

2°- RESULTATS GLOBAUX.

-- Effets secondaires.

Apparition d'une sécheresse de la bouche.

-- Contrôle biologique.

Aucune variation des paramètres biologiques étudiés.

-- Conclusion.

Le résultat global est moyen.

L'émotivité et les pensées obsédantes disparaissent.

Apparition d'une asthénie.

3° RESULTATS ANALYTIQUES.

<i>SYMPTOMES</i>	<i>AVANT TRAITEMENT</i>	<i>APRES</i>	<i>RESULTATS</i>
<i>Emotivité</i>	<i>2</i>	<i>0</i>	<i>3</i>
<i>Pensées obsédantes</i>	<i>1</i>	<i>0</i>	<i>3</i>
<i>Tremblements</i>	<i>1</i>	<i>1</i>	<i>0</i>
<i>Asthénie</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>-1</i>
<i>Poids</i>	<i>66,500 kg</i>	<i>66,7 kg</i>	

- Conclusion générale.

Action intéressante sur les pensées obsédantes.

Peu d'action sur les tremblements.

Apparition d'une asthénie.

Prise de poids non négligeable.

S Y N T H E S E E T D I S C U S S I O N

Après avoir présenté l'ensemble de nos observations et donné le résultat global de l'action thérapeutique sur le syndrome envisagé, nous avons observé un certain nombre d'observations particulièrement significatives quant à l'efficacité thérapeutique du RO 05-3350.

Nous allons maintenant faire un travail de synthèse, en indiquant les résultats globaux et en les classant :

- Excellents (3),
- Favorables (2),
- Moyens (1),
- Nuls (0),
- Aggravations (-1).

Nous ne donnerons pas de pourcentage pour les résultats, car le nombre d'observations est insuffisant pour cela.

Nous établirons une synthèse pour :

- la durée du traitement,
- la posologie,
- les effets secondaires, tolérance,
- les contrôles biologiques,
- l'efficacité symptomatique, syndromique,
- l'association aux autres thérapeutiques.

Nous aborderons le problème de l'hospitalisation en tant que thérapeutique psychothérapique, associée à la chimiothérapie.

Nous tirerons les conclusions pour les indications particulières du RO 05-3350.

1°- RESULTATS GLOBAUX.

- Résultats excellents (3)	---> 6
- Résultats favorables (2)	---> 4
- Résultats moyens (1)	---> 9
- Echecs (0)	---> 1

Si l'on fait le total, résultats excellents et favorables, on s'aperçoit que la moitié des malades (10) ont tiré un bénéfice réel du traitement.

9 cas ont un résultat moyen, ce qui veut dire que la réussite thérapeutique n'est pas totale, mais qu'il existe une certaine amélioration de leur état.

En fait, 19 malades sur 20 ont tiré un avantage du traitement (soit la quasi-totalité des malades).

2°- DUREE DU TRAITEMENT.

Nous pouvons établir une moyenne générale du traitement, pour l'ensemble des cas traités, qui est de 32 jours.

Cette moyenne est assez significative pour l'ensemble des cas étudiés, malgré les extrêmes qui se trouvent assez éloignées (15 jours - 68 jours).

L'expérimentation totale s'est déroulée sur une durée de six mois, ce qui est, évidemment, un temps relativement court pour juger d'une façon scientifique les résultats.

Pour chaque groupe de syndromes, la durée du traitement est relativement proche du temps moyen:

- 24 jours pour les névroses et états névrotiques,
- 27 jours pour les états dépressifs non psychotiques,
- 55 jours pour les psychoses,
- 34 jours pour les névroses éthyliques.

Une remarque est intéressante à faire : la durée du traitement la plus longue est celle des psychoses, alors que les résultats globaux montrent une efficacité moyenne dans cette catégorie.

On trouve ensuite :

- sécheresse de la bouche (3 cas),
- vertiges (2 cas),
- somnolence (1 cas),
- céphalées (1 cas),
- éruption cutanée en fin de traitement (1 cas),
- sudation (1 cas),
- insomnie en fin de traitement (1 cas).

A la lumière de ces résultats, il serait intéressant d'associer au RO 05-3350 un stabilisateur tensionnel.

5°- EFFICACITE SUR LES SYNDROMES.

a)- Dans les névroses et états névrotiques (6 cas).

Résultats excellents : 2 cas.

Résultats favorables : 3 cas.

Résultats moyens : 1 cas.

Résultats nuls : 0 cas.

Dans le détail :

Névrose d'angoisse : 4 cas (2 cas excellents,
(2 cas favorables.

Névrose phobique : 2 cas (1 cas favorable,
(1 cas moyen.

Les névroses d'angoisse sont beaucoup plus sensibles au produit, ce qui correspond bien à l'arrière-pensée que nous avons au-début de notre étude (l'anxiété et ses manifestations étant au premier plan).

b)- Etats dépressifs non psychotiques (7 cas).

Résultats excellents : 3 cas.

Résultats favorables : 1 cas.

Résultats moyens : 3 cas.

Résultats nuls : 0 cas.

Dans le détail :

Dépression névrotique : 4 cas (Excellent : 2 cas.
(Moyen : 2 cas.

Dépression réactionnelle : 3 cas (Excellent : 1 cas.
(Favorable : 1 cas.
(Moyen : 1 cas.

Le meilleur résultat se trouve affirmé pour les dépressions névrotiques, ce qui correspond au résultat déjà constaté pour la névrose d'angoisse.

On peut se poser la question de savoir pourquoi le Ro 05-3350 a une action meilleure sur l'état dépressif névrotique que sur la dépression réactionnelle.

Dans notre expérimentation, pour ce groupe syndromique, le produit a été utilisé soit seul, soit en association avec des thymo-analeptiques, comme :

- l'Imipramine. Tofranil ⁺
- Clomipramine. Anafranil ⁺
- Amytriptyline. Laroxyl ⁺

Cependant, il n'y a pas de préférence d'association, que ce soit pour la dépression névrotique ou pour la dépression réactionnelle.

On constate que les meilleurs résultats sont obtenus lorsque l'anxiété domine le tableau (ce qui est le cas le plus souvent pour la dépression névrotique).

Nous avons noté, dans un cas de dépression névrotique, malgré l'association RO 05-3350 et thymo-analeptique, la persistance des idées suicidaires.

Cependant, en général, l'association à un thymo-analeptique est favorable, et permet, en plus de la disparition de l'anxiété et de son cortège symptomatique, l'effacement des troubles thymiques.

c)- Etats psychotiques.

3 cas : 3 résultats moyens.

A chaque fois où le symptôme anxiété existe, il est supprimé.

Cependant, il n'y a aucune action sur les symptômes de la série psychotique.

d)- Alcoolisme névrotique (4 cas).

Résultat excellent : 1 cas.

Résultat moyen : 2 cas.

Résultat nul : 1 cas.

Ici aussi, l'anxiété est le symptôme qui disparaît le plus rapidement.

Le seul échec figure dans cette série, et correspond à la dose la plus faible prescrite : 9 mg par jour.

Il existe certainement, dans ce groupe, une action anxiolytique bénéfique, que l'on doit pouvoir exploiter plus sûrement avec une dose plus élevée, par exemple : 30 mg par jour.

6°- LES CONTROLES BIOLOGIQUES.

Dans la grande majorité des cas (13), il n'y a aucune modification des paramètres biologiques étudiés.

- Il est à noter une élévation des transaminases transitoires dans 3 cas.

- Dans 1 cas, une ischémie sous-épicardique transitoire.

- Dans 1 cas, une anémie (mais bacillose évolutive).

- Dans 1 cas, une hyperplaquettose.

- Dans 1 cas, une hypoplaquettose.

7°- EFFICACITE SUR LES SYMPTÔMES.

- Dans notre expérimentation, le symptôme cible de prédilection est l'anxiété sous toutes ses formes.

- L'asthénie est un symptôme qui s'efface dans 9 cas.

- L'élément dépressif disparaît dans 7 cas (cela en dehors de toute association avec un thymo-analéptique).

- Efficacité sur les pensées obsédantes dans 6 cas.

- Efficacité sur : l'émotivité,)
l'anorexie,) dans 5 cas.
les tremblements,)

- Efficacité sur les cénesthopathies dans 4 cas.

- Efficacité sur l'insomnie dans 4 cas (sous réserve de l'association avec un hypnotique).

Ce résultat correspond aux conclusions de l'expertise toxicologique du Professeur LECHAT (24).

8°- ASSOCIATION AUX AUTRES THERAPEUTIQUES.

Toutes les thérapeutiques, thymo-analeptiques, neuroleptiques, hypnotiques ou autres anxiolytiques, peuvent s'associer au RO 05-3350.

Nous n'avons remarqué aucun antagonisme, ni effet potentialisateur, qui ne rende le produit intolérable.

Les doses proposées sont bien étudiées, et une étude avec la dose 12 mg, actuellement disponible, du produit, serait intéressante.

Il faut noter que la majorité des malades nous ont confié que l'effet du RO 05-3350 semblait durable, et que l'horaire 8, 12 et 20 heures semblait le mieux adapté à la thérapeutique.

9°- PROBLEME PSYCHOTHERAPIQUE.

Il faut bien penser que le malade, dans le cadre d'un service spécialisé, se trouve hors de son environnement habituel, ce qui le place dans un milieu plus réceptif et au traitement psychothérapeutique et à la chimiothérapie.

Dans les résultats énoncés plus haut, ce facteur risque d'être d'un intérêt capital pour certains malades qui trouvent un médecin comme auditeur privilégié et attentif, venant le voir plus souvent que les autres malades, à cause de ce nouveau produit expérimental, et toute une équipe soignante prête à exécuter ses désirs.

L'effet placebo n'a pas été étudié, mais on ne voit pas comment, chez des malades anxieux, cet effet n'existerait pas, surtout quand le malade s'aperçoit que l'intérêt du médecin est fixé sur ce nouveau produit.

10°- INDICATIONS.

- Action anxiolytique certaine et constante.
- Action antidépressive (intéressante à expérimenter plus à fond, dans le cadre des dépressions névrotiques, comme thérapeutique unique).
- Action sur l'angoisse et son cortège d'accompagnement :
 - . émotivité,
 - . pensée obsédante,
 - . asthénie,
 - . anorexie,
 - . tremblement,
 - . cénesthopathie.
- L'action sur le sommeil paraît nulle aux doses utilisées.
- La GRANDE INDICATION est LA NEVROSE D'ANGOISSE et les états névrotiques en général.
- Les états dépressifs, plus particulièrement névrotiques.
- L'alcoolisme névrotique, où l'anxiété domine le tableau clinique, à des doses qu'il faudrait situer vers 30 mg par jour.

Cependant, ces conclusions quant aux indications doivent être prises en fonction du nombre de cas étudiés et de la durée du traitement proposée, dans l'expérimentation présente.

CONCLUSIONS

Au terme de cette étude, que nous avons voulue systématique, sans *a priori*, compte tenu du fait que nous ignirions volontairement les impacts privilégiés de ce nouveau médicament, plusieurs constatations peuvent être faites :

- L'emploi d'une médication nouvelle, surtout quand elle doit atténuer angoisse et anxiété, doit être d'un maniement très prudent pour ne pas lui prêter des vertus inespérées par le malade.

- Les indications doivent être posées dans tous les cas où le malade a une forte demande affective, non compensée par son entourage immédiat.

Il serait intéressant de pouvoir comparer notre travail avec celui, plus scientifique, qui proposerait une étude du médicament seul, à doses variables, pour le même malade, pour des syndromes différents, et y associer une étude placebo parallèle.

Nous avons constaté, au fur et à mesure de notre expérimentation, une action anxiolytique majeure, la disparition quasi totale de tous les symptômes accompagnant l'angoisse.

L'effet nouveau nous paraît être une action sur la tendance dépressive, dans les formes anxiogènes.

Cet impact est une voie d'étude future à explorer, surtout avec les comprimés dosés à 12 mg, proposés par le laboratoire.

La tolérance a été bonne dans l'ensemble, et les effets secondaires, s'ils existent dans certains cas, n'ont pas été une entrave à la poursuite du traitement.



Un tranquillisant nouveau, le RO 05-3350, Bronozépan, original quant à son dosage, son action anxiolytique majeure et son action antidépressive modérée, est un apport intéressant qu'il ne faut pas négliger, lorsqu'on s'adresse à des malades anxieux, réceptifs plus que tout autre aux stress de l'environnement.

Sa diffusion et son emploi, même s'il vient augmenter une pharmacopée déjà floride, doivent amener le malade mental, dans son expression anxieuse, à trouver le calme intérieur nécessaire à la poursuite d'une activité dans une société qui commence à prendre en considération la maladie mentale en général.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

*Le Recteur
de l'Académie de Paris,*

R. MALLET

*Le Doyen de la Faculté
de Médecine,*

A. MONSAINGEON

*Le Président
de la thèse,*

Pr. BOUVIER

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ALLERS G. - *Bilan de quatre années de recherches psychopharmacologiques en clinique neurologique et psychiatrique.*
Diss. 184 (67) - FR 4.9253 N° 2.
- 2 - CARUSO M.J. - *Ensaio clinico preliminar con el RO 05-3350.*
Rev. Psiquiat. 8, 139-142 (62) - FR N° 10.
- 3 - CARUSO M.J. - *As mais recentes aquisicoes quimioterapicas en psiquiatria.*
Trib. Med. Rio-de-Janeiro, 356, 10-12, 18 (69) - FR N° 9.
- 4 - CARUSO M.J. - *O emprego da doxepina no tratamento dos estados depressivo-ansiosos pela tecnica do ensaio controlado aberto.*
9° Congr. Neurol. Nat. Psiquiat. Hig. Ment. Rio-de-Janeiro, 6/II-7-69,
p. 112 - Beta. Sao-Paulo/Braz. - FR N° 6.
- 5 - CASO A. - *Descubrimientos y realizaciones en neuropsicofarmacologia.*
5° Cong. Intern. Psichiat. Mexico 28.II/4-12-71.
La Prensa Medica Mexicana, 317, 162-163 (71).
- 6 - CASO A., ROMO A., MARTINEZ C., CHAVEZ J. - *Ensayo clinico del RO. 05-3350 en el tratamiento de la neurosis fobica y de la acatisa.*
5° Cong. Intern. Psichiat. 28.II/4-12-71, Mexico.
La Prensa Mexicana, 463, 236 (71).
- 7 - FORCADA CALVO A. - RUIZ RUIZ M. - *Las neurosis graves y su tratamiento con un nuevo psicofarmaco, RO. 05-3350.*
5° Cong. Intern. Psichiat. Mexico, 28-II/4-12-71.
La Prensa Medica Mexicana, 591, 296 (71).

- 8 - GASTAUT H. - *Exceptional anticonvulsive properties of a new benzodiazepine.* Niedermeyer E. *Modern problems of Pharmacopsychiatry*, 4, 261-269. Karger.
- 9 - GASTAUT H. - *Recherche des effets anti-épileptiques de 12 benzodiazépines non commercialisées. Identification de la plus efficace.* *Int. Congr. Neurol. New-York*, 22/26-9-69 - FR N° 7.
- 10 - GASTAUT H., CARTIER J., DRAVET C., ROGER J. - *Mise en évidence, par une méthode de screening, des propriétés anti-épileptiques exceptionnelles d'une benzodiazépine nouvelle.* *Rev. Neurol.* 120, 402-407 (69).
- 11 - ISBELL H., CRUSCIEL T.L. - *Dependence liability of non-narcotic drugs.* - *Bull. Who.* 43, Suppl. 112 (70) - FR N° 13.
- 12 - GAYRAL L.F., FOURNIE H.C., ESCANDE M.M. - *Actions différentielles de quelques benzodiazépines. Réflexions critiques sur la notion de "tranquillisant".* *5° Cong. Intern. Psychiat. Mexico*, 28.II/4-12-71. *La Prensa Medica Mexicana*, 618, 308-309 (71).
- 13 - KOROL B., BROWN M.L. - *A behavioral and autonomic nervous system study of RO. 05-3350 and diazepam in conscious dogs.* *Pharmacology*, I, 115-128 (68) - FR N° 3.
- 14 - Mc LEOD W.R., MOWBRAY R.M., DAVIES B. - *Trials of RO. 05-3350 and diazepam for anxiety symptoms.* *Clin. Pharmacol. Ther.* II, 856-861 (70) - FR N° 12.
- 15 - NIETO D., PEREZ RINCON H. - *Ensayo clinico del producto RO. 05-3350.* *5° Cong. intern. Psichiat. Mexico*, 28-II/4-12-71. *La Prensa Medica Mexicana*, 903, 446 (71).

- 16 - LOPEZ NOGUEIRA J.M. - *Terapeutica de la neurosis obsesiva con el RO.*
05-3350.
5° Cong. Intern. Psichiat. Mexico, 28-II/4-14-71.
La Prensa Medica Mexicana, 812, 401 (71).
- 17 - OKUMA T., NAKAO T., OGURA C., HISHIMOTO A., MAJIMA K. - *Effect of*
7-bromo-5- α -pyridyl/-3H-1, 4-benzodiazepine-2/1H/-one, bromazepam,
RO. 05-3350, a new minor tranquilizer, on psychoneurosis and
psychosis with special reference to the obsessive-compulsive symptoms.
Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica, 25, 3, 199-211 (71).
- 18 - DE SILVA J.A.F. - *Determination of 7-bromo-1, 3-dehydro-5 (2-pyridyl)-*
2H-1, 4-benzodiazepin-2-one (R. 05-3350) in blood by gas-liquid
chromatography.
J. Pharm. Sci. 55, 1278-1283 (66) - 312.902.
- 19 - DE SILVA J.A.F. - *Gas chemotherapy in drug research.*
"Gas Chemotherapy" New-York, Grune & Stratton, 252-265 (68) -
317.041.
- 20 - STEINER F.A., HUMMEL P. - *Modification of spontaneous and evoked*
activity of hippocampal and lateral geniculate neurones by nitrazepam
and phenobarbital.
Electroencephalog. Clin. neurophysiol. 27, 105 (69) - FR N° 5.
- 21 - STONEHILL E., LEE H., BAN T.A. - *A comparative study with benzodiazepines in chronic psychotic patients.*
Dis. Nerv. Syst. 27, 41-43 (66) - FR N° 1.
- 22 - VOLMAT E., ALLERS G. - *A propos des effets thérapeutiques et dérivés*
du chlordiazéporide : une contribution au traitement des dépressions.
Rev. Neurol. 120, 402-407 (69).

23 - MARCEAU J.- *Essais cliniques d'une nouvelle benzodiazépine.*

(A propos de 120 cas).

Thèse, 28 Février 1971 - Clermont-Ferrand.

24 - LECHAT - *Expertise toxicologique à propos du RO. 05-3350.*
